

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Endocrinologia

### **Endocrinopatias secundárias ao uso de inibidores de *checkpoints* imunológicos: a propósito de um caso clínico**

Matilde de Arrochela Alegria Jácome de Castro

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Endocrinologia

### **Endocrinopatias secundárias ao uso de inibidores de *checkpoints* imunológicos: a propósito de um caso clínico**

Matilde de Arrochela Alegria Jácome de Castro

**Orientado por:**

Dra. Ema Lacerda Nobre

---

**JULHO'19**

## RESUMO

Na área da **imunoterapia** têm surgido novas terapêuticas para os tumores resistentes à quimioterapia, nomeadamente a terapêutica com anticorpos monoclonais inibidores de *checkpoints* imunológicos. Os **checkpoints imunológicos**, como CTLA-4, PD-1 ou PD-L1, são proteínas de membrana envolvidas na resposta imune que, quando inibidas, provocam um aumento de atividade das células T e consequente efeito anti tumoral. Contudo, a sua inibição pode provocar efeitos adversos, onde se incluem as endocrinopatias, em particular a **disfunção tiroideia** e a **hipofisite**.

Descreve-se o caso clínico de um doente de 59 anos de idade seguido em consulta de oncologia por neoplasia do pulmão tratada com nivolumab (anti-PD-1), referenciado à consulta de endocrinologia por alterações nas provas de função tiroideia. O doente apresentava um quadro clínico com dois meses de evolução caracterizado por fadiga, diminuição da força muscular, diminuição do apetite, obstipação e humor depressivo. A avaliação laboratorial revelou hipotireoidismo associado a anticorpos anti-tiroglobulina positivos e insuficiência suprarrenal secundária. A ressonância magnética esfenoselar evidenciou um aumento das dimensões da hipófise, de características benignas, sem compressão das estruturas adjacentes. Feito o diagnóstico de hipotireoidismo primário e insuficiência suprarrenal secundária a hipofisite, foi instituída a terapêutica com prednisolona e levotiroxina, após o que se assistiu a uma melhoria clínica franca associada à normalização da função tiroideia.

A propósito do caso clínico, é feita uma breve descrição sobre a ação anti tumoral dos inibidores de checkpoint imunológicos bem como dos seus efeitos adversos ao nível da tiroide e hipófise. Discutem-se também aspetos do diagnóstico e da abordagem médica destas endocrinopatias e sublinha-se a importância da abordagem multidisciplinar destes doentes.

Termina-se chamando a atenção para a importância do conhecimento desta entidade clínica, recentemente descrita e cada vez mais frequente na prática clínica, cujo diagnóstico precoce e terapêutica atempada podem ser determinantes no prognóstico e qualidade de vida do doente oncológico.

## ABSTRACT

The field of immunology has been the source of promising new treatments for tumours resistant to chemotherapy, with emphasis on **checkpoint inhibitor therapy**. Immune checkpoints, such as CTLA-4, PD-1 and PD-L1, are molecules on the surface of immune cells involved in the regulation of the immune response that, when blocked by these antibodies, lead to T-Cell activation and antitumor activity. However,

interfering with this mechanism can cause immune-related adverse events, such as endocrinopathies like **hypophysitis** and **thyroid dysfunction**.

The author presents a case of a 59-year-old man with lung cancer treated with nivolumab (anti-PD-1) who is referred to an endocrinologist for having an altered thyroid function detected on routine tests. The patient presents with a clinical condition characterized by fatigue, muscle weakness, loss of appetite, constipation and depressive symptoms. The medical laboratory evaluation revealed hypothyroidism with positive thyroglobulin antibodies and secondary adrenal insufficiency. The magnetic resonance imaging of the pituitary hypothalamic region showed an increase in pituitary dimensions, with benign characteristics and no compression of adjacent structures. The patient was therewith diagnosed with primary hypothyroidism and adrenal insufficiency secondary to hypophysitis and started treatment with prednisolone and levothyroxine, after which a clear clinical improvement was observed associated to normalization of thyroid function.

Regarding the case report, the author makes a brief description of the mechanism of action of the immune checkpoint inhibitors as well as of its adverse effects, namely on the thyroid and pituitary gland. The diagnostic and medical approach of these endocrinopathies are also discussed

Given the increasing use of immune checkpoint inhibitors, cooperation between oncologists and endocrinologists is crucial in the management of patients with immunotherapy-induced endocrinopathies. Making an appropriate diagnosis and adequate hormonal replacement may improve the prognosis and quality of life of oncological patients.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## ÍNDICE

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>CASO CLÍNICO .....</b>	<b>8</b>
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>12</b>
HIPOFISITE .....	14
DISFUNÇÃO TIROIDEIA PRIMÁRIA .....	16
CONCLUSÃO .....	18
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>20</b>

## INTRODUÇÃO

A imunoterapia tem um papel muito importante na terapêutica de algumas neoplasias, pois aumenta a capacidade de resposta do sistema imunológico do doente na luta contra a doença tumoral. Esta área de investigação tem estado na origem do desenvolvimento de novas propostas terapêuticas na área da oncologia, destacando-se a capacidade de interferir em *checkpoints* imunológicos.<sup>1</sup>

As proteínas de *checkpoint* imunológico são recetores de membrana das células T responsáveis por ativar sinais inibitórios quando se associam ao seu respetivo ligando, limitando a resposta imune. Os inibidores de *checkpoint* imunológico (ICI) são anticorpos monoclonais que atuam bloqueando recetores de membrana ou os respetivos ligandos, aumentando assim a atividade das células T. Atualmente, os principais ICI utilizados são dirigidos ao Antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4), à Proteína celular de morte programada (PD-1) e ao ligando da proteína celular de morte programada (PD-L1).<sup>2</sup> A descoberta destas moléculas e das suas aplicações clínicas na imunoterapia foi revolucionária na terapêutica oncológica e, como tal, mereceu a James P. Allison e Tasuku Honjo o prémio Nobel da medicina de 2018.<sup>3</sup>

Existem vários anticorpos (ICI) já aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e pela Food and Drug Administration (FDA). As suas indicações terapêuticas são múltiplas e relacionam-se com a imunogenicidade das neoplasias.<sup>4</sup> Sabe-se que quanto maior a carga mutacional e a imunogenicidade de um tumor, melhor vai ser a resposta à terapêutica com inibidores de *checkpoint*. Entre os tumores mais imunogénicos incluem-se aqueles com defeitos ao nível de proteínas de *mismatch repair* (MMR), ou seja, com instabilidade de microssatélites ou tumores onde os agentes mutagénicos ambientais desempenham um papel crítico na carcinogénese, como é o caso do tabaco na neoplasia do pulmão e da radiação UV no melanoma.<sup>5</sup>

Os anticorpos anti-CTLA-4 e anti-PD-1 têm eficácia clínica demonstrada no melanoma, quer isoladamente ou em combinação.<sup>6-8</sup> Os anticorpos anti-PD-1 foram também aprovados para o carcinoma do pulmão de não pequenas células, carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, tumores da cabeça e pescoço, carcinoma urotelial, carcinoma gástrico, carcinoma hepatocelular, carcinoma das células de Merkel, neoplasia intraepitelial cervical e outros tumores sólidos com

deficiência de *mismatch repair* ou instabilidade de microssatélites. Por último, os anticorpos anti-PD-L1 estão aprovados como terapêutica do carcinoma de pulmão de não pequenas células, carcinoma urotelial, carcinoma das células de Merkel, carcinoma espinho-celular e cancro da mama triplo negativo.<sup>2,4</sup>

A inibição dos *checkpoints* imunológicos e consequente estimulação do sistema imune pode causar efeitos secundários inflamatórios, os chamados *immune-related adverse events* (irAEs).

Os principais irAEs manifestam-se ao nível da pele, sob a forma de *rash*, prurido ou vitiligo, do intestino, com diarreias e colite, do fígado, com hepatotoxicidade, dos pulmões, com pneumonites e das glândulas endócrinas, através de várias endocrinopatias associadas. Estes efeitos adversos podem manifestar-se de forma variável e não seguem um padrão cíclico como acontece na quimioterapia clássica. A maior parte dos irAEs reverte espontaneamente ou com a administração de corticosteroides.<sup>9</sup>

Os mecanismos exatos que provocam estes efeitos adversos são muito complexos e apesar de não estarem totalmente esclarecidos, parecem estar relacionados com o surgimento de células T efetoras cujo recetor (TCR) reconhece não só um neoantígeno tumoral como também um antígeno tecidual normal (vitiligo)<sup>10</sup> e com o aumento da produção de Th17 e IL-17(colite)<sup>11</sup>. Em relação às endocrinopatias relacionadas com ICI, os mecanismos parecem estar relacionados com o aumento dos níveis de anticorpos pré-existentes no caso da tiroidite<sup>12</sup> e com a expressão de alvos terapêuticos (CTLA-4) em células endócrinas na hipófise.<sup>13</sup>

O risco de desenvolver endocrinopatias como efeito adverso da terapêutica com inibidores de *checkpoints* imunes é de aproximadamente 10% de acordo com uma meta análise que incluiu 7551 doentes em 38 estudos randomizados e as consequências podem ser graves. A incidência de endocrinopatias é difícil de precisar dados os sintomas inespecíficos que muitas vezes as acompanham e a variabilidade nos métodos de avaliação e diagnóstico. A hipófise, o hipotireoidismo e a tireotoxicose são as patologias mais frequentemente observadas nestes doentes, mas também há casos raros descritos de insuficiência suprarrenal primária, diabetes mellitus e hipoparatiroidismo.<sup>11</sup>

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 59 anos, caucasiano, com hábitos tabágicos (45 UMA) e hábitos alcoólicos (não quantificáveis). Sem hábitos toxifílicos. Sem alergias conhecidas.

Nos antecedentes pessoais destaca-se um adenocarcinoma do pulmão de não pequenas células diagnosticado há 2 anos e seguido em consulta de oncologia no Hospital Pulido Valente. Ainda a referir um quadro de insuficiência arterial dos membros inferiores seguido em consulta cirurgia vascular no HSM (em status pós-angioplastia percutânea transluminal da artéria femoral superficial direita mais amputação do primeiro dedo do pé direito) e uma hipercolesterolemia. Sem antecedentes pessoais ou familiares conhecidos de patologia endócrina.

Medicado com nivolumab (anti-PD-1), clopidogrel e atorvastatina.

Enviado à consulta de endocrinologia do Hospital de Santa Maria, referenciado pelo médico oncologista por alterações das provas de função tiroideia em análises de controlo.

Na consulta, o doente refere ter iniciado terapêutica com nivolumab (agente anti-PD-1) 3 meses antes, para a neoplasia do pulmão, devido a fraca resposta aos ciclos de quimioterapia clássica realizados no passado.

Desde há cerca de 2 meses queixa-se de um quadro de agravamento progressivo caracterizado por fadiga, diminuição da força, diminuição do apetite, obstipação e humor depressivo.

Ao exame objetivo, apresenta pele e mucosas hidratadas e ligeiramente descoradas, frequência cardíaca de 55 bpm rra, pressão arterial 120/70 mmHg e um peso de 70 Kg. A palpação cervical revela glândula tiroideia de dimensões normais, móvel e sem nódulos. Não se palparam adenomegalias cervicais. Restante exame objetivo sem alterações significativas.

O doente era portador de análises que revelavam hipotiroidismo: TSH: 7,81 µU/mL (0,4-4,0) e T4l: 0,65 ng/dL (0,85-1,70). As restantes análises de rotina não apresentavam alterações a destacar.



Foi colocada a hipótese de diagnóstico de hipotireoidismo primário de provável etiologia relacionada com a imunoterapia com anti-PD-1.

Para esclarecimento diagnóstico e rastreio de eventuais endocrinopatias associadas ao uso de ICI pediram-se análises incluindo TSH, T4l, anticorpos anti tiroperoxidase e anti tiroglobulina, ionograma, cortisol, ACTH, FSH, LH, prolactina, testosterona, IGF-1, hormona do crescimento e glicemia.

O doente não foi medicado e planeou-se reavaliação em 1 semana.

Na consulta de reavaliação, o quadro clínico do doente não apresentava alterações relevantes e as análises vieram confirmar o diagnóstico de hipotireoidismo primário com anticorpos anti tiroglobulina positivos (185 U/mL, N: <115 U/mL). Das restantes análises endocrinológicas pedidas, destacam-se os valores baixos de ACTH (<0,1 pg/mL; N:7,2-63,3) e do Cortisol (0,5 µg/dL; N:(6-10am): 6,2-16; (4-6pm): 2.7-10.4). As restantes análises não apresentam alterações relevantes (Tabela 1).

Avaliação Laboratorial		
Parâmetros avaliados	Valores no doente	Valores de referência*
T4l	0.62 ng/dL	0.85-1.70
TSH	8.01 µU/mL	0.4-4.0
Anti-Tg	185 U/mL	<115
Anti-TPO	18 U/mL	<37
Cortisol	0.5 µg/dL	(6-10am):6.2-18.0 (4-6pm): 2.7-10.4
ACTH	<0.1 pg/mL	7.2-73.3
FSH	7.0 U/L	1.5-12.9
LH	5.81 U/L	1.7-8.6
Testosterona Total	388.7 ng/dL	190-740
Prolactina (PRL)	11.4 ng/mL	4-15
Hormona do crescimento	0.90 ng/mL	<3
IGF-1	96.5 ng/mL	81-225
Glicémia	103 mg/dL	70-110
Sódio	140 mmol/L	135-145
Potássio	4.3 mmol/L	3.5-5.1
Cloretos	101 mmol/L	98-107
Cálcio	8.9 mg/dL	8.6-10.2
Fósforo	3.6 mg/dL	2.5-4.5

**Tabela 1:** Avaliação laboratorial do doente no início do seguimento(\*Valores de referência ajustados ao sexo e idade)

Confirmou-se o diagnóstico de hipotireoidismo primário autoimune associado a insuficiência da suprarrenal secundária de provável etiologia iatrogénica relacionada com o nivolumab.

Foi iniciada terapêutica com prednisolona 5mg por dia, de manhã e, no dia seguinte, iniciou-se a toma de levotiroxina sódica na dose de 50 mcg por dia. Não foi necessário descontinuar a terapêutica com nivolumab. Explicou-se ao doente que, em situação de stress, deveria ajustar a dose de prednisolona e foram-lhe dadas instruções práticas sobre o assunto.

Foi pedida uma Ressonância magnética (RMN) esfenoselar para avaliação da região hipotálamo-hipofisária, pedidas análises e programada uma consulta de reavaliação em 6 semanas.

Nesta consulta, 6 semanas após instituição da terapêutica com corticoides e hormona tiroideia, o doente apresentava-se subjetivamente bastante melhorado. Referiu diminuição do cansaço, melhoria do trânsito intestinal, recuperação da força muscular, aumento do apetite e melhoria franca do humor.

O doente apresentava uma frequência cardíaca de 68 bpm, uma tensão arterial de 125/70 mmHg e mantinha o peso. Das análises pedidas, destaca-se uma função tiroideia normal (TSH: 2,4µU/mL e T4l: 1,37 ng/dL) e um ionograma sem alterações.

A RMN evidenciou um ligeiro aumento das dimensões da hipófise de características benignas, sem espessamento da haste hipofisária e sem compressão do quiasma ótico (Figura 1).



**Figura 1:** Corte sagital da ressonância magnética (RMN) esfenoselar realizada

Confirmados assim os diagnósticos de hipotireoidismo primário e de insuficiência suprarrenal secundária associada a hipofisite e dada a evolução favorável do quadro clínico, decidiu-se manter terapêutica de substituição com levotiroxina e prednisolona nas doses instituídas e seguimento regular na consulta de endocrinologia.

## DISCUSSÃO

O caso clínico apresentado descreve um doente com uma neoplasia do pulmão de não pequenas células sob terapêutica desde há 3 meses com um agente anti-PD-1 (nivolumab) referenciado à consulta de endocrinologia por suspeita de hipotireoidismo. A este doente, que não apresentava antecedentes de patologia endócrina, veio a ser diagnosticado, após investigação, um quadro de hipotireoidismo primário associado à presença de anticorpos e uma insuficiência da suprarrenal secundária a hipofisite.

Durante ou após a terapêutica com anticorpos inibidores de *checkpoints* imunológicos podem surgir efeitos adversos, nomeadamente endocrinopatias em cerca de 10%, as quais se associam a fenómenos de autoimunidade.<sup>11</sup>

Em condições normais, a auto reatividade das células T é evitada pela seleção negativa realizada no timo e por mecanismos de tolerância imunológica periféricos. Estes mecanismos incluem as proteínas de checkpoint imunológico como a proteína CTLA-4 e as proteínas PD-1 e PD-L1. A primeira compete com a proteína estimuladora CD28 nas células T efectoras, inibindo-as, e regula a ativação e proliferação das células T reguladoras FoxP3+ (Treg). As Treg, por sua vez, regulam o fenótipo e expansão das células T efectoras, impedindo uma reposta imune.<sup>12</sup> A PD-1 é expressa nas células T ativadas e atua como um travão fisiológico quando há atividade citotóxica desenfreada pelas células T efectoras CD8+. O ligando da proteína celular de morte programada (PD-L1) encontra-se em várias células, incluindo células tumorais, e os seus efeitos são semelhantes aos de PD-1.<sup>14</sup>

As proteínas de checkpoint imunológico, ao serem responsáveis por ativar sinais inibitórios e limitarem a resposta imune, quando inibidas por um anticorpo ICI, aumentam o risco de auto reatividade das células T.<sup>13</sup>

Atualmente são vários os fármacos inibidores de *checkpoint* aprovados pela Food and Drug Administration (FDA). Ipilimumab foi o primeiro a surgir e é o único anticorpo anti-CTLA-4 aceite neste momento, o Nivolumab e o Pembrolizumab são inibidores de PD-1. O Atezolizumab, o Durvalumab, o Avelumab e o Cemiplimab são inibidores de PD-L1.<sup>4</sup>

Classe de fármaco	Nome	Indicações												
		Melanoma	CEC	CCM	CNPC	C.C. Renais	LH	C. Urotelial	TCP	CCR IMS	C. gástrico	CHC	NIC	CMTN
Bloqueio CTLA-4	Ipilimumab	X												
Bloqueio PD-1	Nivolumab	X			X	X	X	X	X	X		X		
	Pembrolizumab	X		X	X		X	X	X	X	X		X	
Bloqueio PD-L1	Atezolizumab				X			X						X
	Durvalumab				X			X						
	Avelumab			X				X						
	Cemiplimab		X											

**Tabela 2:** Indicações terapêuticas dos vários inibidores de checkpoint imunológico aprovados pela FDA.

(CEC: Carcinoma espinocelular; CCM: Carcinoma de células de Merkel; CNPC: Carcinoma de não pequenas células do pulmão; C.C.Renais: Carcinoma de células Renais; LH: Linfoma de Hodgkin; C.Urotelial: Carcinoma Urotelial; TCP: Tumores da cabeça e pescoço; CCR-IMS: Carcinoma Colorretal com instabilidade de microsatélites; C. gástrico: Carcinoma gástrico; CHC: Carcinoma hepatocelular; NIC: Neoplasia intraepitelial cervical; CMTN: Carcinoma da mama triplo negativo).

As endocrinopatias não são dos efeitos adversos mais frequentes associados a este tipo de terapêutica e são habitualmente ligeiros a moderados, não exigindo geralmente a descontinuação da terapêutica com ICI. Contudo, podem por vezes ser graves, em particular quando diagnosticadas tardiamente. Os sinais e sintomas associados à doença oncológica de base, pelas suas características, podem contribuir para o atraso no diagnóstico por sobreposição com o quadro clínico das endocrinopatias.<sup>15</sup>

Tem sido estudada a possibilidade de prever quais os doentes que irão desenvolver endocrinopatias. Embora tenha sido proposta uma relação entre a existência de anticorpos anti tiroideus positivos e o desenvolvimento de hipotireoidismo durante o tratamento com ICI, são necessários mais dados para clarificar esta situação.<sup>16-19</sup> Existe também evidência que sugere a existência de uma relação entre uma maior incidência dos efeitos adversos e uma maior eficácia da terapêutica, o que pode ser indicativo de um sistema imune mais reativo.<sup>20</sup>

Discutem-se de seguida a hipofisite e a disfunção tiroideia que, no caso clínico descrito, se associaram ao uso do nivolumab e que constituem as duas endocrinopatias

mais frequentemente associadas à terapêutica com inibidores de checkpoint imunológico.

## HIPOFISITE

A hipofisite, uma das endocrinopatias mais frequentemente associadas aos inibidores de *checkpoint*, é mais frequente no género masculino (4:1). Manifesta-se geralmente entre as 6 e as 12 semanas após o início do tratamento. Está sobretudo associada à terapêutica com ipilimumab (anti- CTLA-4) isolado ou em combinação com outro agente anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Raramente se associa a terapêutica isolada com anti-PD-1 ou PD-L1, embora tenha sido este o caso no doente apresentado.<sup>2</sup>

Pensa-se que possa haver um aumento da expressão de CTLA-4 nas células da hipófise, o que explica a maior incidência e associação ao ipilimumab. O papel de anticorpos anti hipófise no desenvolvimento da hipofisite associada a ICI é ainda desconhecido.<sup>21</sup>

A hipofisite secundária à terapêutica com ICI associa-se habitualmente a uma clínica frustrante, o que pode contribuir para o atraso no diagnóstico. Os sintomas mais frequentes são fadiga e astenia, presentes em aproximadamente 13% dos doentes tratados com agentes anti-CTLA-4. Outros sintomas incluem náuseas, diminuição do apetite e perda de peso.<sup>22,23</sup>

A hipofisite secundária à imunoterapia com ICI pode originar uma insuficiência suprarrenal secundária, caracterizada laboratorialmente por uma diminuição nos níveis de ACTH e cortisol séricos. A hiponatremia, achado frequente nestes casos, deve constituir motivo de suspeita diagnóstica.<sup>22,24,25</sup> Embora menos frequente, também pode ocorrer hipotireoidismo secundário, hipogonadismo hipogonadotrófico, alterações nos níveis de prolactina e diminuição de IGF-1. Por último existem raros casos descritos de atingimento da neuro-hipófise, com quadros clínicos de poliúria e polidipsia secundárias a uma diabetes insípida.<sup>2,15,22,23,26</sup>

A avaliação complementar dos doentes em que se verifica compromisso da função hipofisária deve incluir a realização de uma ressonância magnética (RMN) esfeno-selar.<sup>25</sup>

Nos doentes com hipofisite a ICI, a RMN revela habitualmente um aumento difuso da glândula pituitária, tal como acontece no caso apresentado. A haste hipofisária pode também estar espessada em até 70% dos doentes e em casos raros provocar compressão do quiasma ótico. Dados da literatura sugerem que o aumento da hipófise pode preceder o diagnóstico clínico de hipofisite associada ao ipilimumab (verificou-se que o aumento máximo da glândula se verifica cerca de uma semana antes de serem documentadas alterações laboratoriais associadas ao hipopituitarismo). O aumento de volume da hipófise associado a hipofisite por ICI regride habitualmente num intervalo de 4 a 12 semanas após a suspensão da terapêutica, recuperando a hipófise as suas dimensões e características prévias. Importa, no entanto, referir que em 23 % dos casos, não são evidenciadas alterações imagiológicas e como tal uma RMN normal não exclui o diagnóstico.<sup>22,25,27</sup> A RMN assume também particular interesse como método complementar de diagnóstico nestes doentes porque permite excluir a existência de lesões metastáticas hipofisárias.<sup>25</sup>

A abordagem terapêutica do doente consiste na substituição hormonal e depende dos eixos endócrinos afetados. Num doente que apresente queixas compressivas como cefaleias ou alterações visuais e em que se detete um aumento de volume da glândula, poderá considerar-se a administração de corticoides, mesmo que não ocorra insuficiência suprarrenal.<sup>28</sup>

Em caso de insuficiência hipofisária múltipla, a reposição hormonal deve ser sempre iniciada com corticoides para evitar precipitar uma insuficiência suprarrenal aguda (a hidrocortisona é o glucocorticoide habitualmente preferido e a sua dose diária total de substituição varia de 15 a 25 mg/ dia PO na maioria dos casos).<sup>28</sup> A insuficiência suprarrenal aguda constitui a mais grave complicação associada à hipofisite por ICI e pode constituir causa de morte se não for correta e atempadamente diagnosticada e tratada. No entanto, esta é uma situação facilmente reversível após a instituição da terapêutica adequada.<sup>29</sup>

Em doentes com hipotireoidismo concomitante, só após iniciar terapêutica com corticosteroides poderá ser introduzida a levotiroxina cuja dose total diária de substituição varia entre 1,6 e 1,8 µg/kg/dia. Caso seja necessário e não existam contraindicações, deverá também iniciar-se terapêutica com testosterona ou estradiol.<sup>28</sup>

A recuperação total do hipotireoidismo central e do hipogonadismo hipogonadotrófico é relativamente comum após o fim da terapêutica com ICI e deverá ser reavaliada a cada 3 a 6 meses no primeiro ano e a cada 6 a 12 meses nos restantes.<sup>22,30</sup> O mesmo não costuma acontecer com a insuficiência suprarrenal secundária, relativamente à qual se mantém a necessidade de realizar terapêutica de substituição de forma prolongada.<sup>30</sup>

Apesar de nalguns casos poder vir a ser necessário interromper temporariamente a terapêutica com ICI para compensação do hipopituitarismo, não é habitualmente necessária a suspensão definitiva desta terapêutica.<sup>2,30</sup>

## DISFUNÇÃO TIROIDEIA PRIMÁRIA

A disfunção tiroideia primária é, a par da hipofisite, uma das endocrinopatias mais frequentes associadas à terapêutica com ICI. Mais comum no género feminino, pode apresentar-se sob a forma de hipotireoidismo ou tireotoxicose, embora ambas as alterações possam coexistir no mesmo doente em momentos diferentes.<sup>16-18</sup>

O risco de desenvolver disfunção tiroideia é maior nos doentes tratados com anti-PD-1/ anti-PD-L1, caso do doente descrito. De acordo com um estudo realizado em doentes sem patologia tiroideia prévia, 39% dos casos tratados com ICI que desenvolveram disfunção tiroideia estavam associados a terapêutica com anti-PD-1/ anti-PD-L1 e 23% dos casos associados a terapêutica com anti-CTLA-4. No entanto, a terapêutica combinada (anti CTLA-4 + anti PD-1/ anti PD-L1) foi aquela que se associou a uma maior percentagem de disfunção tiroideia (50% dos casos).<sup>19</sup>

Os anticorpos antitiroideus (anti tiroperoxidase e anti tiroglobulina) parecem desempenhar um papel preditivo no risco de desenvolvimento de disfunção tiroideia associada ao uso de ICI.<sup>31,32</sup> Estima-se que 30 a 80% dos doentes que desenvolvem disfunção tiroideia associada a terapêutica com ICI possuam anticorpos antitiroideus positivos previamente ao início da imunoterapia, como aconteceu no caso clínico apresentado, em que o doente possuía anticorpos anti-tiroglobulina positivos. A relação entre a existência de anticorpos antitiroideus positivos e o risco aumentado de vir a



desenvolver disfunção tiroideia, em doentes tratados com ICI, ainda é um assunto controverso, sendo necessários mais estudos para o seu adequado esclarecimento.<sup>18,31</sup>

O hipotireoidismo é a forma mais comum de disfunção tiroideia em doentes medicados com ICI. Surge habitualmente semanas ou meses após o início do tratamento e associa-se a um processo de tiroidite, habitualmente indolor. A tiroidite pode, contudo, apresentar-se inicialmente como tireotoxicose devido à libertação das hormonas tiroideias a partir do tecido tiroideu inflamado, situação que pode conduzir a hipotireoidismo numa fase posterior. De acordo com uma meta-análise que reuniu 38 estudos clínicos e cerca de 7500 doentes, apenas 14% dos casos desenvolveram tireotoxicose inicialmente.<sup>2,11</sup>

A doença de Graves encontra-se menos frequentemente associada à terapêutica com ICI e deve procurar fazer-se o diagnóstico diferencial com a tireotoxicose associada à tiroidite, situação mais comum nos doentes medicados com ICI. No caso da doença de Graves, os anticorpos anti recetor de TSH (TRAb) são positivos e verifica-se uma hiper captação do radiofármaco na cintigrafia da tiroide. Pelo contrário, na forma habitual de tireotoxicose associada a imunoterapia, os TRAb são negativos e verifica-se uma hipocaptação do radiofármaco na cintigrafia da tiroide.<sup>29</sup>

A maior parte dos casos de tireotoxicose relacionados com os inibidores de *checkpoint* imunes está associada a formas ligeiras, com apenas 3,6% dos casos descritos como severos.<sup>31,33</sup> São raros os casos descritos em que agentes anti- CTLA-4 ou anti-PD-1/anti-PD-L1 provocaram tempestades tiroideias com risco de vida.<sup>18</sup>

Tal como na tireotoxicose, também o hipotireoidismo primário associado a terapêutica com ICI constitui um efeito adverso considerado ligeiro a moderado, estimando-se que apenas 1,9% dos casos sejam considerados severos.<sup>31</sup>

Em situações de disfunção tiroideia de gravidade ligeira a moderada não parece justificar-se a interrupção da terapêutica com ICI. Em casos de maior severidade dos efeitos adversos, a necessidade de interromper temporariamente a imunoterapia deve ser discutida entre o oncologista e o endocrinologista, não havendo evidência clara de que a descontinuação permanente da terapêutica seja benéfica para o doente.<sup>34</sup>

A abordagem médica da tireotoxicose provocada pela tiroidite associada aos ICI assenta essencialmente no tratamento sintomático (com fármacos beta bloqueantes e

corticoides/anti-inflamatórios não esteroides). No caso de se tratar de uma doença de Graves deverá ser associado um fármaco antitiroideu, preferencialmente o metimazol.<sup>29</sup>

Em caso de hipotireoidismo deverá ser iniciada a administração de levotiroxina variando as doses iniciais habitualmente recomendadas entre 25 e 50µg/dia, com titulação ao fim de 4 a 6 semanas, de acordo com os valores de TSH. A dose total de substituição com levotiroxina varia entre 1.6 a 1.8 µg/kg/dia. Vale a pena referir que a tireoidite associada a ICI pode ser diagnosticada numa fase de hipotireoidismo subclínico (TSH elevada com fT4 normal).<sup>29</sup> Não sendo consensual a abordagem terapêutica do hipotireoidismo subclínico, a maior parte dos autores recomenda a terapêutica com levotiroxina quando os valores de TSH são superiores a 10mU/L ou quando os valores de TSH se encontram entre 4 e 10 mU/L se associados à existência de anticorpos antitiroideus positivos.<sup>35</sup>

## CONCLUSÃO

Para além da hipofisite e do hipotireoidismo primário apresentados pelo doente descrito e que constituem duas das endocrinopatias mais frequentes associadas aos inibidores de *checkpoint* imunológico, outras situações mais raras de doença endócrina podem surgir, tais como a insuficiência suprarrenal primária, o hipoparatiroidismo e a diabetes mellitus.

Aos doentes oncológicos a realizar terapêutica com fármacos anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-CTLA-4 recomenda-se uma avaliação endócrina regular. Só assim se torna possível o diagnóstico precoce das endocrinopatias que possam surgir bem como a respetiva terapêutica atempada, de modo a evitar situações de risco e a otimizar a qualidade de vida dos doentes.

O estudo da função endócrina deve ser feito em conjunto com a avaliação laboratorial de rotina antes do início da terapêutica com ICI e de forma periódica durante a mesma. Deve incluir o estudo do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide e do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, os mais frequentemente afetados. A restante avaliação da função hipofisária dependerá da clínica de cada doente.<sup>9</sup> A propósito do caso clínico apresentado destaca-se a importância da avaliação da função suprarrenal prévia ao

início da terapêutica com levotiroxina, só possível se levantada a suspeita clínica desta entidade pelo médico que observou o doente na consulta de endocrinologia. A instituição de terapêutica com hormona tiroideia antes do início da corticoterapia, poderia ter consequências graves na saúde do doente.

Sempre que seja detetada uma alteração atribuível às glândulas endócrinas e independentemente do grau de gravidade de sinais ou sintomas, deverá ser estabelecida uma ligação entre a oncologia e a endocrinologia.

Serve o caso descrito para chamar a atenção para uma entidade clínica recente cada vez mais frequente e que se encontra muitas vezes subdiagnosticada: endocrinopatias secundárias ao uso de inibidores de *checkpoints* imunológicos. Importa alertar no seio da medicina geral e familiar, endocrinologia e oncologia para a importância do diagnóstico precoce destas situações, cujo diagnóstico e terapêutica atempados tanta influência podem ter no prognóstico e qualidade de vida dos doentes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-168. doi:10.1056/NEJMra1703481
2. Girotra M, Hansen A, Farooki A, et al. The Current Understanding of the Endocrine Effects From Immune Checkpoint Inhibitors and Recommendations for Management. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(3):1-9. doi:10.1093/jncics/pky021
3. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 - NobelPrize.org. Página accedida a 01/05/19. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>. Accessed June 4, 2019.
4. FDA Approvals - Cancer Currents Blog - National Cancer Institute. Página accedida a 21/05/2019. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/fda-approvals>. Accessed June 4, 2019.
5. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer Genome Landscapes. *Science* (80- ). 2013;339(6127):1546-1558. doi:10.1126/science.1235122
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-723. doi:10.1056/NEJMoa1003466
7. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2006-2017. doi:10.1056/NEJMoa1414428
8. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356. doi:10.1056/NEJMoa1709684
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768. doi:10.1200/jco.2017.77.6385
10. Teulings H-E, Limpens J, Jansen SN, et al. Vitiligo-Like Depigmentation in Patients With Stage III-IV Melanoma Receiving Immunotherapy and Its Association With Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):773-781. doi:10.1200/JCO.2014.57.4756
11. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3064
12. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med*.

2014;20(12):1410-1416. doi:10.1038/nm.3746

13. Paterson AM, Lovitch SB, Sage PT, et al. Deletion of CTLA-4 on regulatory T cells during adulthood leads to resistance to autoimmunity. *J Exp Med*. 2015;212(10):1603-1621. doi:10.1084/JEM.20141030
14. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-264. doi:10.1038/nrc3239
15. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy — immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):195-207. doi:10.1038/nrendo.2016.205
16. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine Side Effects Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1361-1375. doi:10.1210/jc.2012-4075
17. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2770-2780. doi:10.1210/jc.2017-00448
18. Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG. Induction of Painless Thyroiditis in Patients Receiving Programmed Death 1 Receptor Immunotherapy for Metastatic Malignancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1738-1741. doi:10.1210/jc.2014-4560
19. Morganstein DL, Lai Z, Spain L, et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):614-620. doi:10.1111/cen.13297
20. Hamnvik O-PR, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid Dysfunction from Antineoplastic Agents. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2011;103(21):1572-1587. doi:10.1093/jnci/djr373
21. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary Expression of CTLA-4 Mediates Hypophysitis Secondary to Administration of CTLA-4 Blocking Antibody. *Sci Transl Med*. 2014;6(230):230ra45-230ra45. doi:10.1126/scitranslmed.3008002
22. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-Induced Hypophysitis: A Detailed Longitudinal Analysis in a Large Cohort of Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4078-4085. doi:10.1210/jc.2014-2306
23. Villa NM, Farahmand A, Du L, et al. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(2):327-332. doi:10.1111/cen.13483
24. Kottschade L, Brys A, Peikert T, et al. A multidisciplinary approach to toxicity management of modern immune checkpoint inhibitors in cancer therapy.

*Melanoma Res.* 2016;26(5):469-480. doi:10.1097/CMR.0000000000000273

25. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary.* 2016;19(1):82-92. doi:10.1007/s11102-015-0671-4
26. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(2):371-381. doi:10.1530/ERC-13-0499
27. Kottschade LA. Incidence and Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Undergoing Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(3):24. doi:10.1007/s11912-018-0671-4
28. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic High-Dose Corticosteroid Treatment Does Not Improve the Outcome of Ipilimumab-Related Hypophysitis: A Retrospective Cohort Study. *Clin Cancer Res.* 2015;21(4):749-755. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2353
29. Stelmachowska-banaś M, Zgliczyński W. The management of nivolumab-induced endocrine immune-related adverse events. 2017:295-300. doi:10.5603/OCP.2017.0035
30. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, Kaiser UB, Tolaney SM, Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer.* 2018;124(6):1111-1121. doi:10.1002/cncr.31200
31. Osorio JC, Ni A, Chaft J., et al. Antibody-Mediated Thyroid Dysfunction During T-cell Checkpoint Blockade in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Oncol.* December 2016:mdw640. doi:10.1093/annonc/mdw640
32. De Remigis A, de Gruijl TD, Uram JN, et al. Development of thyroglobulin antibodies after GVAX immunotherapy is associated with prolonged survival. *Int J Cancer.* 2015;136(1):127-137. doi:10.1002/ijc.28973
33. Wang P-F, Chen Y, Song S-Y, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2017;8:730. doi:10.3389/fphar.2017.00730
34. Illouz F, Drui D, Caron P, Do Cao C. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(5):555-561. doi:10.1016/J.ANDO.2018.07.007
35. Garber J, Cobin R, Gharib H, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988-1028. doi:10.4158/EP12280.GL